

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923-1924 — N° 43

TRAVAIL DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LYON

La STREPTODIPHTÉRIE EXPÉRIMENTALE

Contribution à l'Etude
des
Associations Microbiennes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel BILLA

Préparateur à l'Institut Bactériologique de Lyon

né à SAINT-CHAMOND (Loire), le 9 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1923

LA STREPTODIPHTÉRIE EXPÉRIMENTALE

Contribution à l'Etude
des Associations microbiennes.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923 - 1924 — N° 43

TRAVAIL DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LYON

La STREPTODIPHTÉRIE EXPÉRIMENTALE

Contribution à l'Etude
des
Associations Microbiennes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 14 Décembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel BILLA

Préparateur à l'Institut Bactériologique de Lyon

né à SAINT-CHAMOND (Loire), le 9 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	MM. H. HUGOUNEQ.
Doyen	J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CÆZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POLLOSSON (A.).
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNEQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	VILLARD.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
PIERY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. COURMONT, président ; ROCHAIX, assesseur ;
FAVRE et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT
Directeur de l'Institut Bactériologique de Lyon
Officier de la Légion d'Honneur

Qu'il veuille bien accepter ici nos
sincères remerciements pour la bienveil-
lance et la confiance qu'il nous a toujours
témoignées dans ses services hospitaliers
ou à l'Institut, et pour le grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la présidence
de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHAIX

*Sous-Directeur de l'Institut
Professeur agrégé à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAVRE

*Professeur agrégé à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A MM. GATÉ ET PAPACOSTAS

**En souvenir d'une collaboration cordiale
et instructive.**

LA STREPTODIPHTÉRIE EXPÉRIMENTALE

Contribution à l'Etude des Associations microbiennes.

CHAPITRE PREMIER

Les Associations microbiennes en général.

Dès les débuts de l'ère bactériologique, les chercheurs se trouvèrent parfois en présence de deux éléments microbiens, d'espèces bien différentes, dans un même produit pathologique. Il leur parut que chaque micro-organisme travaillait pour son propre compte, ignorait tout de son commensal ; il n'y avait pas d'association microbienne à proprement parler, mais coexistence de deux germes ou évolution simultanée de deux infections. Cette conception ne facilita pas la définition étiologique des maladies infectieuses ; nous ne citerons, comme exemple, que l'historique de l'infection diphtérique.

Le bacille diphtérique, découvert en 1883, par Klebs, et bien étudié, en 1884, par Löffler et Cœrsel, ne fut reconnu comme agent spécifique qu'en 1888, par Roux et Yersin ; ces cinq années furent perdues en études sur les bactéries diverses, surtout le streptocoque, que l'on trouvait très souvent dans les angines, associées ou non au bacille de Klebs, et dont

on voulait faire les agents de la maladie diphtérique.

Pourtant, en 1877, Pasteur avait mis en évidence, au point de vue de leur rôle pathogène, la dépendance des éléments microbiens entre eux, lorsqu'il invoquait la concurrence vitale pour expliquer la disparition de la bactériémie charbonneuse du sang des animaux morts de charbon depuis un certain temps. En 1880, il ouvrit l'ère de la bactériothérapie indirecte, en obtenant l'immunité contre la maladie charbonneuse chez les poules par la vaccination de ces animaux contre le choléra des poules. Ses expériences aboutissant à l'idée d'une action empêchante d'un microbe pour un autre nous paraissent concluantes, et pourtant, il fallut de longues discussions pour les faire admettre.

Depuis, de nombreux travaux vinrent éclairer le rôle des associations microbiennes et susciter l'idée d'une association synergique. Cette notion fut facilement admise par tous les bactériologistes, alors que nous voyons encore des auteurs contemporains, comme Kolle et Hecht, nier l'antagonisme dans la plupart des associations.

Grâce à tous les travaux faits sur les associations microbiennes, il semble que l'on puisse les diviser maintenant en trois grands groupes :

PREMIER GROUPE : *L'association reste indifférente.*

— Ce groupe est encore peu connu. Sur ce point, nous n'avons trouvé, dans nos recherches bibliographiques, que les travaux récents de MM. Gaté et Papacostas sur l'association du bacille diphtérique et du staphylocoque. Ces auteurs ont montré que, contrairement

à l'opinion admise, *in vivo* aussi bien qu'*in vitro*, les deux éléments sont sans influence l'un sur l'autre, soit par eux-mêmes, soit par leurs produits de sécrétion.

DEUXIÈME GROUPE : *Les associations microbiennes antagonistes*, dans lesquelles l'un des microbes neutralise l'action de l'autre, lorsqu'il ne le détruit pas.

TROISIÈME GROUPE : *Les associations microbiennes synergiques* qui comportent, pour les microbes associés, une exaltation de virulence ou de toxicité.

Les Associations microbiennes antagonistes.

L'antagonisme entre deux microbes peut s'expliquer par deux mécanismes :

Ou bien ils ont les mêmes besoins; alors ils luttent entre eux pour les satisfaire et ce sera le plus prolifératif qui l'emportera. C'est la *concurrence vitale*.

Ou bien l'un des partenaires secrète des produits toxiques qui entravent le développement de l'autre ou même entraînent sa mort. Il s'agit alors d'*antagonisme vrai*.

La concurrence vitale pure, d'ailleurs, doit être très rare. Quel est, en effet, le microorganisme qui ne possède pas soit une exotoxine ou quelque autre sécrétion externe, soit une endotoxine, et comment, dans ces conditions, peut-on affirmer que ces produits de sécrétion n'ont aucune action sur le microbe associé ?

Par contre, l'antagonisme vrai est plus fréquent. Babès, dans son *Traité des Bactéries*, avait vu qu'il était possible de cultiver certains microbes sur les substances nutritives ayant déjà servi à cultiver certaines bactéries, tandis qu'il était impossible d'y faire végéter certaines espèces bactériennes ; ainsi, le bacille tuberculeux et le vibrion cholérique croissent mal ou ne se développent pas sur un terrain occupé antérieurement par le *micrococcus Prodigiosus*.

Dès 1887, Garré étudie l'action qu'exerce un microbe connu, le *bacillus fluorescens putidus*, sur le développement *in vitro* d'autres microbes. Il conclut à l'antagonisme absolu de ce bacille avec le staphylocoque, le pneumobacille de Friedlander et le bacille typhique ; l'antagonisme subsiste, mais moins accentué, avec le bacille du charbon et le *bacillus mycoïdes*.

Bitter, à la suite de l'épidémie de peste de 1887, aux Indes, constate que la culture simultanée du staphylocoque et du bacille de la peste empêche le développement de ce dernier.

L'année suivante, Freudenreich reprend les expériences de Garré et établit que le bacille pyocyannique et le *Bactérium phosphorescens* sont susceptibles d'entraver, sur les milieux où ils ont été cultivés, le développement des autres microbes.

En même temps, Pavonne étudie l'association du bacille de la fièvre typhoïde et du bacille du charbon. Il ensemence dans une culture de bactéries du bacille typhique ; il observe que le bacille typhique se développe très bien, puis les bactéries diminuent de nombre au bout de quelques jours, d'une façon pro-

gressive, à tel point qu'elles finissent par disparaître complètement de la culture. Par contre, Remlinger montra que le bacille d'Eberth peut, lui aussi, être arrêté dans son développement par le bacille pyocyannique.

Plus récemment, Rosenthal et Chazarain Wetzel mettent en présence dans des tubes de lait le *bacille bulgare* et le *bacille pyocyannique*. Ils constatent que le développement du bacille pyocyannique ne se produit pas, lorsqu'on ensemence simultanément les deux bacilles ; il est même tué en 48 heures. Une culture abondante de bacille pyocyannique surpiquée de bacille bulgare s'épuise complètement en quatre jours. Dans une seconde publication, Rosenthal étudie l'action du bacille bulgare sur le bacille d'Achalme : le bacille du rhumatisme ne végète pas dans les cultures de bacille bulgare et dans une culture mixte des deux bacilles, on constate, en quelques jours, la disparition de la bactérie anaérobie du rhumatisme. Le même auteur montre aussi que l'association du bacille bulgare au méningocoque aboutit à la disparition du diplocoque spécifique. Il montre que l'action empêchante du bacille bulgare semble due à l'acidification du milieu par ce bacille ; en effet, si on maintient l'alcalinité du milieu, la destruction du méningocoque ne se fait plus.

Dans la même année, Vandremmer ralentit le développement du bacille tuberculeux en le mettant en présence de l'extrait filtré de l'*Aspergillus Fumigatus*.

Enfin, en Angleterre, W.-J. Logie montre l'influence inhibitrice de certains microbes dénitrificateurs sur la réaction du rouge-choléra et met bien en évidence

l'antagonisme existant entre le vibrion cholérique et le bacille dysentérique type Flexner.

Toutes ces expériences aboutissent à l'idée d'un antagonisme *in vitro* bien défini entre certaines espèces microbiennes. Cet antagonisme est-il susceptible de se poursuivre *in vivo*, lorsque les éléments microbiens sont mis en présence l'un de l'autre dans un organisme vivant, donc capable de réagir et de modifier peut-être l'action constatée *in vitro* ?

En 1913, Fiessinger et Berthelot montrèrent que l'antagonisme *in vitro* entre le bacillus *Proteus* et le bacillus *aminopheles intestinalis* se transforme *in vivo* en une symbyose mortelle si l'animal en expérience (le rat blanc) est maintenu au régime lacté, tandis que l'association paraît indifférente si le régime est normal. De cette expérience, nous ne nous croyons pas autorisé à conclure à l'inexistence de l'antagonisme *in vivo*. D'ailleurs, pour nous fortifier dans cette opinion, n'y a-t-il pas toute une série de recherches faites dans ce sens et dont la démonstration est éclatante ? Beaucoup d'auteurs ont recherché les microbes antagonistes de la bactériodie charbonneuse.

En 1877, Pasteur invoquait l'antagonisme entre le bacille du charbon et les microbes anaérobies de la putréfaction, pour expliquer la disparition de la bactériodie du sang des animaux morts depuis quelques jours.

En 1887, Emmerich, en Allemagne, Watson Cheyne, en Angleterre, étudiant l'action symbyotique du bacille du charbon et du streptocoque de l'érysipèle, consta-

tent que le streptocoque s'oppose au développement de la bactériidie et empêche l'infection de s'étendre. Ils obtiennent même un état réfractaire au charbon par des injections préalables de streptocoques.

Pavlovsky montre que le pneumobacille de Friedlander et le micrococcus prodigiosus sont capables de contrecarrer l'action pathogène de la bactériidie charbonneuse.

Bouchard, puis Freudenreich, montrent que le bacille pyocyannique a une action empêchante sur l'évolution de l'infection ; Guignard et Charrin attribuent cette action à l'abaissement considérable de la virulence de la bactériidie. Enfin, Charrin conclut de ses travaux que le bacille pyocyannique atténue la bactériidie, non seulement en sécrétant des substances nuisibles à son développement, mais aussi en épuisant les milieux nutritifs ; cette atténuation dans l'organisme facilite peut-être l'activité des phagocytes, ce qui explique l'évolution favorable.

Blagovestchensky (1890), reprenant les travaux antérieurs, conclut à l'antagonisme net *in vivo* et *in vitro* du bacille pyocyannique et du bacille du charbon : l'inoculation simultanée des deux microbes s'oppose au développement de la maladie charbonneuse, sans cependant créer un état réfractaire pour les infections ultérieures ; l'action empêchante se poursuit si on emploie des cultures stérilisées de bacille pyocyannique et d'une façon bien plus active qu'avec des cultures filtrées ; enfin, la seule substance volatile dégagée par le bacille pyocyannique a une action nuisible sur le développement des spores du charbon.

Ce n'est qu'en 1910 que Fortineau fit l'application de ces expériences : il réussit à guérir des moutons infectés du charbon par des injections de *pyocyanase* et il obtint une guérison en traitant par ce procédé un cas de pustule maligne. En 1914, il résume ses travaux poursuivis dans ce sens et publie une statistique importante : 21 malades atteints de charbon, dont 14 pustules malignes et 7 œdèmes malins, ont été traités par cette méthode avec un plein succès.

Les derniers travaux sur les antagonistes du bacille du charbon, dûs à Silberschmidt et Shoch, en 1920, concluent à l'antagonisme *in vivo* du pneumobacille, du bacille d'Eberth et du Bactérium Coli, vis-à-vis de la bactériodie.

L'étude de l'action expérimentale des divers microbes sur la bactériodie charbonneuse est donc féconde en exemple d'antagonisme. D'autres associations microbiennes ayant le même rôle ont été citées dans la littérature médicale.

A propos du vibrion cholérique, Kitasato, en 1885, montre qu'*in vitro* il est capable de tuer toute une série de microbes, et ceci ne fait-il pas penser à l'action semblable *in vivo* du vibrion, lorsque les examens des selles des cholériques montrent de rares microbes à côté d'une quantité considérable de vibrions ? Puis, Gabritschensky met en évidence l'antagonisme *in vitro* entre le vibrion cholérique et le colibacille. Mais, en 1893, Metchnikoff ajoute à cette connaissance celle de microbes empêchants pour la virgule du choléra : le bacille pyocyannique est un de ses antagonistes les plus actifs. Cette découverte de Metchnikoff

fut le point de départ de toute une série de travaux sur les antagonismes microbiens au niveau du tube digestif et qui servirent de base à la bactériothérapie intestinale. Crithari étudia, en 1908, la symbyose du bacille bulgare et du bacille butyrique dans des milieux à réactions chimiques connues. Il constate qu'en milieu alcalin et neutre la fermentation lactique, d'abord intense, disparaît pour faire place à la fermentation butyrique. En milieux acides, la fermentation ne se produit pas, à cause de l'acidité du milieu; seule, la fermentation lactique, peu gênée par cette acidité, se continue.

Tissier et Martelli montrèrent, en 1902, que l'entérocoque est capable d'arrêter la putréfaction due au *bacillus Putrificus*. Vandremmer, étudiant l'action de l'extrait filtré d'*Aspergillus fumigatus*, sur le bacille tuberculeux, met en évidence non seulement le ralentissement du développement du bacille, mais aussi l'abaissement considérable de la toxicité de la tuberculine.

La présence du bacille de Löffler dans les angines de Vincent, bactériologiquement reconnues, avait été signalée, dès 1898, par Stœklin, puis par Beitzke. Simonin en rapporte plusieurs cas, en 1902. Edg. Leroy eut l'occasion d'étudier plusieurs fois cette association du bacille de Löffler à la symbiose fuso-spirillaire; ses observations lui permettent de conclure que la diphtérie, ainsi associée, est masquée par l'angine ulcéreuse; il a pu observer la disparition du bacille de Löffler de la gorge des malades, par le seul traitement de l'angine de Vincent; or, tous savent combien

le bacille diphtérique est tenace et difficile à chasser d'une gorge, si on n'utilise pas les procédés thérapeutiques spécifiques.

Une association microbienne bien connue maintenant est l'association du *Pneumobacille* au bacille diphtérique. Citée par Parkes, puis par Nicolle et Hébert, elle a surtout été bien étudiée cliniquement par MM. Favre, Gaté et Papacostas et par le Docteur Lacoste. L'étude expérimentale, faite par MM. Gaté et Papacostas, aboutit aux conclusions suivantes : le pneumobacille a un rôle empêchant *in vitro* sur le bacille de Loeffler ; il empêche *in vivo* à ce dernier de sécréter ses toxines ; de ce fait, l'infection diphtérique reste localisée et bénigne. Enfin, l'antagonisme est unilatéral, le bacille diphtérique étant sans action sur le pneumobacille.

Une des questions à l'ordre du jour, en ce moment, est celle du *Bactériophage de d'Hérelle*. Nous n'avons pas cru devoir la classer dans notre travail. S'agit-il vraiment d'un antagonisme, d'un virus ayant la propriété de détruire les cultures de bacilles dysentériques ? Ou bien s'agit-il, comme certains auteurs tendent à l'admettre, d'une autolyse pure et simple, acquise et transmissible en série ? Nous croyons qu'il vaut mieux s'en tenir au terme plus général de *Phénomène de d'Hérelle* et d'attendre des conclusions plus positives avant de prendre position.

En somme, l'antagonisme microbien est un fait acquis ; nous pouvons en trouver une nouvelle preuve dans son application thérapeutique : la Bactériothérapie.

Le premier essai en est dû à Pasteur, qui confère l'immunité charbonneuse aux gallinacées, en les vaccinant contre le choléra des poules.

Cantani signale l'influence heureuse sur un bacillaire d'inhalations prolongées de *Bactérium thermo*.

Le bacille pyocyannique est de plus en plus utilisé en thérapeutique : Fortineau se sert de la pyocyanase pour guérir de nombreux cas de charbon humain. Cette toxine a été également préconisée en pulvérisations dans la diphtérie, en instillations dans la grippe ou la méningite. Enfin, le bacille lui-même est utilisé dans les vaccins Delbet (mélange de streptocoques, de staphylocoques et de bacilles pyocyanniques), et, en 1922, Favreuil et Fortineau traitent diverses infections aiguës par des vaccins pyocyanniques. Ils obtiennent de bons résultats dans la furonculose, la pyodermite et l'érysipèle, l'ostéomyélite, la salpingite et la fièvre puerpérale demeurant beaucoup plus rebelles.

Il nous faut mentionner l'essai un peu hardi de Lesbre qui, mettant en application l'antagonisme entre le bacille diphtérique et le pneumobacille, fait des badigeonnages de la gorge avec des cultures de pneumobacille non virulent chez les sujets atteints d'angine diphtérique.

Mais de toutes ces applications thérapeutiques des associations antagonismes, la bactériothérapie intestinale est certainement la plus importante. On con-

naît les travaux aujourd'hui classiques de Metchnikoff et de ses élèves, concernant la thérapeutique des fermentations intestinales que l'on rencontre dans de nombreuses infections du tube digestif.

Les Associations microbiennes synergiques.

Les expériences de Garré montrèrent que, si certains microbes sont entravés dans leur développement par le bacillus fluorescens, d'autres, au contraire, tels que le bacillus anthracis et le bacille de Finkler-Prior, voient leur végétabilité très augmentée dans les milieux où le bacillus fluorescens avait déjà été cultivé. De même, en 1921, Goy montre que l'extrait filtré de Mucor augmente la végétabilité du streptocoque, du bacille diphtérique, du bacillus perfringens et du bacillus histolyticus pyogènes.

Cette action, favorisante *in vitro*, devait être recherchée *in vivo*, et, de fait, l'expérimentation permit de trouver de nombreuses associations aggravantes. Si nous tentons de faire la classification de ces associations synergiques, nous croyons devoir nous baser sur leur mécanisme d'action dans les infections qu'elles entraînent.

Dans un premier groupe, l'association agit sur le terrain : c'est l'*association synergique indirecte*.

Dans un second groupe, les espèces microbiennes agissent l'une sur l'autre et, sans que leur influence sur le terrain paraisse se faire sentir, produisent une

infection grave que ni l'une ni l'autre n'étaient capables de produire séparément. Il s'agit alors d'*associations synergiques directes*.

LES ASSOCIATIONS SYNERGIQUES INDIRECTES. — Pour expliquer leur mécanisme, on admet que l'un des microbes de l'association accapare les défenses de l'organisme par la fixation des éléments phagocytaires, l'autre restant libre d'agir isolément et librement peut déclencher une infection qu'il n'aurait pas été capable de créer à lui tout seul dans le même organisme sain. La démonstration en a été faite par l'expérience classique de Vaillard et de ses collaborateurs, Vincent et Rouget, qui met bien en évidence le rôle prépondérant des associations microbiennes dans l'étiologie du tétanos.

Si on injecte dans le péritoine d'un cobaye des spores de bacilles tétaniques, l'animal n'est pas infecté; l'examen de la sérosité péritonéale montre que toutes les spores sont englobées par de nombreux phagocytes. Mais si on injecte un mélange de *spores tétaniques* et de *micrococcus prodigiosus*, l'animal contractera le tétanos. L'examen de la sérosité péritonéale montre les éléments phagocytaires bourrés de micrococcus, alors que les spores demeurent libres. Il y a donc accaparement de la défense par un des éléments au profit de l'autre.

Un peu plus tard, Besson, expérimentant avec des spores de *vibron septique* associées au micrococcus prodigiosus, invoque le même processus pour expliquer l'action pathogène de cette association.

LES ASSOCIATIONS SYNERGIQUES DIRECTES. — Dès 1889, Roger montre que l'injection au lapin du *micrococcus prodigiosus* et d'un bacille de la gangrène amène une infection mortelle, alors que, pris séparément, les deux microbes sont sans action. Puis, il parvint à surmonter l'immunité naturelle du lapin contre le charbon symptomatique en injectant à cet animal un mélange de sérosité contenant du charbon symptomatique et une culture de *micrococcus prodigiosus* ; il obtint le même résultat en remplaçant ce dernier microbe par du staphylocoque et du *Protens vulgaris* ; en outre, il constate que le streptocoque reste sans effet.

Plus tard, Galtier attribue aux associations bactérienne une grande influence sur la réceptivité des maladies. Ses expériences prouvent qu'on peut encore donner la réceptivité du charbon symptomatique au lapin, par l'association de la bactériodie charbonneuse même atténuée au *Bacillus Chauvoei*. On conçoit l'importance de ce fait au point de vue épizootique dans les régions où les deux infections sévissent simultanément et d'une façon endémique, d'autant plus que Galtier a pu constater que la bactériodie atténuée se renforce dans un organisme infecté par le charbon symptomatique.

Dolérís et Bourges trouvant dans un pus de paramétrite un streptocoque mort et du *Proteus vulgaris*, crurent d'abord à l'antagonisme *in vivo* de ces deux espèces. Mais les recherches qu'ils entreprirent leur montrèrent qu'*in vitro* ces deux éléments se développent bien parallèlement. De plus, l'injection simul-

tanée des deux microbes produit une infection mortelle pour le lapin en moins de cinq jours, alors que le streptocoque était avirulent et que le *Protens* ne tuait cet animal qu'en dix jours. De son côté, Monti rendait à un streptocoque son activité perdue en l'inoculant en même temps avec des substances solubles sécrétées par un *Proteus*. Il s'agit donc bien d'une exaltation et la mort du streptocoque doit être attribuée aux propriétés bactéricides qu'acquièrent les humeurs de l'organisme humain dans les longues infections.

Roger, avec le *micrococcus prodigiosus*, puis Bezançon et Widal, avec le *colibacille*, obtinrent également l'exaltation de la virulence du streptocoque. Enfin, Turro, étudiant la végétabilité du streptocoque, constate que celui-ci se développe plus rapidement dans les cultures contenant le bacille du charbon, la virgule du choléra ou le *Bactérium Coli*.

Vincent, à la suite de plusieurs observations de fièvre typhoïde grave, dans lesquelles le bacille d'Eberth se présentait associé à un streptocoque, entreprit l'étude expérimentale de cette symbyose. Ses expériences lui permettent de conclure que, chez les animaux de laboratoire, le streptocoque ou ses produits solubles sont susceptibles d'exalter la virulence du bacille typhique. Plus tard, en 1909, il montre que, dans les infections alimentaires concomitantes à une fièvre typhoïde, le *Proteus*, agent de ces infections, forme, avec le bacille d'Eberth, une symbyose particulièrement nocive.

Entre temps, Metchnikoff montrait qu'*in vitro* il

existe, pour le vibron cholérique, des microbes favorisants, et en particulier une sarcine, la *torula*. Son élève, Atlasoff, mit la même *torula* en présence du bacille d'Eberth et constata, outre une action favorisante *in vitro*, l'aggravation de l'infection typhique chez les jeunes lapins.

Toujours à propos des infections intestinales, Nobécourt, étudiant l'action symbyotique du colibacille et du streptocoque isolés des selles d'enfants atteints de gastro-entérite, constate que chez le cobaye cette association provoque une colibacillose typique mortelle, alors que le colibacille seul était sans action : l'examen des viscères et des œdèmes permit de retrouver le colibacille, le streptocoque ayant à peu près disparu.

Le colibacille, hôte normal de l'intestin, est cependant un partenaire dangereux dans les associations. Feltz montre que ses produits de sécrétion filtrés exaltent la virulence du bacille du charbon et du staphylocoque, lorsqu'on les injecte en même temps que l'un ou l'autre de ces microbes, et Sanarelli put mettre en évidence le phénomène redoutable pour les typhiques de l'exaltation du bacille d'Eberth par les toxines du colibacille.

Le *Bacillus Proteus*, que nous avons déjà vu à la base de plusieurs associations synergiques (charbon symptomatique, streptocoque, bacille d'Eberth), fut encore reconnu comme un agent favorisant du pneumocoque. Achalme et Marti, puis Trillat et Mallein, constatent qu'*in vitro* le filtrat d'une culture fraîche de ce bacille augmente le développement du pneu-

mocoque, et *in vivo* favorise l'infection pneumococcique de la souris. D'ailleurs, le *Proteus* n'est pas la seule bactérie susceptible d'exalter le pneumocoque : Mosny, dès 1894, a montré que le staphylocoque avait le même pouvoir. L'injection simultanée au lapin de cultures de pneumocoque et de staphylocoque au même point ou à distance aboutit à une mort rapide de l'animal. A l'autopsie, on trouve le pneumocoque dans les organes et dans le sang, le staphylocoque restant localisé au point d'inoculation. D'autres expériences permirent à Mosny d'affirmer que cette action favorisante était due uniquement aux toxines sécrétées par le staphylocoque.

Jusqu'ici, nous n'avons vu que des associations entre microbes pathogènes ; les saprophytes peuvent-ils faire partie de telles combinaisons et jouer un rôle dans les infections ? Hobbs, dans son rapport au XIII^e Congrès international de Médecine, insiste sur la possibilité, pour le *Bacillus subtilis*, simple saprophyte, de jouer un rôle important lorsqu'il est associé au staphylocoque blanc ; il passe dans le sang et paraît susceptible de renforcer la virulence de certaines bactéries.

L'étude des infections mixtes dans les plaies de guerre, est venue apporter des renseignements positifs sur ce mode de symbiose. Barrieu, dans sa thèse de médecine, étudie différents bacilles sporulés aérobies (*Bacillus mycoides*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus subtilis*) qu'il a rencontrés dans les plaies infectées à côté des hôtes pathogènes habituels.

Ses expériences lui permettent de conclure que les

bacilles sporulés non pathogènes peuvent, s'ils sont associés à un microbe virulent, exalter la virulence de celui-ci ; l'association du *Bacillus mesenterius* au streptocoque a été particulièrement active. De plus, il montre que, si l'attrition, suite de la blessure, est très étendue, l'infection, sous l'influence du bacille saprophyte, devient plus grave et prend le caractère scepticémique, le pyogène étant facilement décelable par culture du sang et des organes.

Le rôle des associations microbiennes ne semble pas devoir se borner à aggraver une infection. Elles peuvent aussi modifier d'une façon profonde leur tableau clinique. M. P. Courmont a montré, à propos d'un cas de pyopneumothorax putride, que le rôle des associations microbiennes était prépondérant dans la pathogénie des pleurésies putrides : le pus renferme toujours plusieurs espèces microbiennes ; on peut en isoler plusieurs espèces donnant expérimentalement chez le lapin des pleuropéricardites purulentes, mais jamais de gaz, alors que l'inoculation du pus total amène chez l'animal la production spontanée d'abcès gazeux.

Nous croyons devoir citer dans les associations microbiennes synergiques les expériences de Bienstok, car elles mettent en évidence l'importance, sinon le rôle primordial, des symbyoses dans les phénomènes de la putréfaction. De nombreux auteurs : Kethowsky, Scholz, Matzuschita, von Ættingen avaient cherché à vérifier l'hypothèse de Pasteur sur le rôle des microbes aérobies dans la préparation du terrain pour l'action ultérieure des bacilles anaérobies de la putréfac-

tion. Bienstok, reprenant ces travaux, met le *bacillus putrificus* en association expérimentale avec de nombreuses espèces microbiennes aérobies.

Il conclut que la putréfaction ne se produit que dans un travail commun entre le *bacillus putrificus* et les aérobies vivants, mais, comme ses prédécesseurs, il n'a pu mettre en évidence un rôle préparant. Seul, le bacille pyocyannique fait exception à cette règle et ses produits de sécrétion suffisent au déclenchement de la putréfaction par le *Bacillus putrificus*.

Il ne nous reste plus qu'à étudier les associations microbiennes dans la diphtérie et plus spécialement la strepto-diphtérie. Ce sera le principal but de ce travail.

Par cette longue énumération, nous espérons avoir mis en évidence l'existence des associations microbiennes antagonistes ou synergiques. Il est important de les connaître et, à notre avis, on doit leur réserver une part active dans la pathogénie d'une infection, lorsqu'un examen fortuit vient à les révéler. S'il s'agit d'une association synergique, le pronostic sera plus réservé et la thérapeutique devra s'en inspirer. Mais s'il s'agit d'une association antagoniste, le praticien pourra, par contre, souvent affirmer, dès le début de la maladie, son évolution bénigne.

Nous avons vu aussi le parti qu'on a pu tirer des antagonismes dans la thérapeutique. La bactériothérapie est tout à fait rationnelle, malheureusement elle ne peut être utilisée que dans quelques cas bien précis. Il ne suffit pas d'envisager la lutte entre deux micro-

bes, mais aussi le terrain sur lequel se produit ce combat. Les expériences de Roger sont venues montrer que l'organisme peut, par ses réactions propres, renverser le sens d'une association ; alors que chez le lapin, les injections de cultures stérilisées de *Bacillus Prodigiosus* produisent un effet thérapeutique vis-à-vis du Charbon bactérien, elles amènent, chez le cobaye infecté par le même bacille, une aggravation de l'infection et une mort beaucoup plus rapide que les animaux témoins. C'est ce qui peut expliquer le peu de développement de la bactériothérapie, car, même après avoir épuisé toute la gamme des animaux d'expérimentation, on ne peut savoir quel sens la réaction de l'organisme humain donnera à l'association microbienne envisagée. C'est pourquoi nous en sommes réduits à des essais timides, au lieu de voir s'ouvrir une voie nouvelle et féconde de la thérapeutique.

CHAPITRE II

Les Diphtéries associées. Historique de la Streptodiphtérie.

Tous les auteurs, qui ont étudié la diphtérie, ont depuis Klebs signalé la présence possible de nombreux microbes associés au bacille spécifique. L'examen microscopique et la culture des exsudats pharyngés montrent le bacille diphtérique parfois à l'état pur mais, plus ordinairement mélangé à d'autres organismes. Tantôt ceux-ci ne jouent manifestement qu'un rôle banal ; il s'agit alors de saphrophytes habituels de la cavité buccale et, dans ce cas, il est fréquent de voir le nombre de ces microbes s'accroître lorsque la maladie marche vers la guérison. Tantôt ces microorganismes paraissent, par leur nombre et leur persistance, jouer un rôle des plus actifs leur permettant de modifier l'allure clinique de l'infection.

Nous avons déjà eu l'occasion de rappeler l'action empêchante du *pneumobacille* et de l'association *fuso-spirillaire* sur le bacille diphtérique. La présence aux côtés du bacille de Löffler du *coccus Brisou* est également considéré comme un facteur de bénignité. Cependant, Paltauf a montré qu'expérimentalement ce microbe ou ses sécrétions sont sans action sur le bacille diphtérique.

Par contre, certains microbes agissent sur le bacille diphtérique dans un sens tout à fait opposé, donnant au tableau clinique de la maladie une allure grave et, pour ainsi dire, particulière, à tel point que Gancher et Barbier ont pu individualiser les cas qui sont tributaires de ces associations, sous le nom de *diphtéries infectieuses*, en opposition aux formes toxiques dues au seul bacille de Löffler.

Cliniquement, le *colibacille*, en s'associant au bacille diphtérique, provoque la formation de fausses membranes épaisses, à odeur nauséabonde, les signes généraux sont très accentués et l'évolution fatale est habituelle. Expérimentalement de Blasi et Russo Travali montrent que l'inoculation simultanée de 1/5 cc. de culture colibacillaire et de 1/10 cc. de toxine diphtérique par 100 grammes d'animal, tuait le cobaye en moins de 24 h., alors que les animaux inoculés avec le colibacille seul ou les toxines diphtériques seules et aux mêmes doses, survivaient. Cependant, Van der Reis découvrit un antagonisme *in vitro* entre les deux microbes et il voulut en faire l'application thérapeutique dans les angines diphtériques par badigeonnage de la gorge avec des cultures du colibacilles, mais il

n'obtint pas de résultat. Tout récemment, Pesch et Zschocke ayant repris les travaux de de Van der Reis, ont pu retrouver cet antagonisme *in vitro*, mais ils ont constaté que le colibacille, au contact des muqueuses, perdait la faculté de sécréter un acide, cause probable de l'antagonisme constaté précédemment.

Le *Proteus vulgaris* donne également lieu à des angines putrides le plus souvent mortelles.

Barbier, Deguy et Legros ont étudié, à propos de l'épidémie de diphtérie de 1902, deux nouveaux diplocoques : le *diplococcus hérophilus perlucidus* et le *d. hérophilus albus* qu'ils trouvaient dans le sang des malades atteints de diphtéries graves.

Le *Pneumocoque* est cité dans tous les ouvrages classiques comme un facteur aggravant de la diphtérie. Toutefois, les études expérimentales dues à Paltauf n'ont pas mis en évidence cette synergie : le pneumocoque ou ses sécrétions sont toujours restés sans action sur le bacille diphtérique.

Fink a pu montrer l'action du *Cladothrix* sur le bacille de Löffler: celui-ci voit sa virulence augmentée lorsqu'on le cultive avec ce microorganisme.

L'association *Sacharomyco-diphtérique* a été étudiée par H. de Stœklin, qui l'a constatée sans l'existence clinique du muguet. Pour cet auteur, la présence du *Sacharomyces Albicans* donne une gravité plus grande à la diphtérie.

Mais l'association pathogène la plus fréquente dans les angines diphtériques est certainement celle où le streptocoque se trouve associé au bacille de Löffler. C'est celle qui a suscité le plus de travaux et elle sera l'objet principal de cette analyse.

Roux et Yersin en 1890, dans leur troisième mémoire sur la diphtérie, reconnaissent que le bacille de Löffler peut se trouver en association avec un streptocoque très virulent : cette symbyose correspond toujours à des angines graves ; de plus, expérimentalement, l'injection au cobaye de ces deux microbes donne lieu à une infection diphtérique plus rapidement mortelle.

L'année suivante, Barbier étudie deux streptocoques qu'il a rencontrés dans les angines diphtériques : L'un, le *streptocoque* α est sans influence. Mais le *streptocoque* β est un microbe d'une virulence extrême puisque capable — comme celui de Roux et Yersin — de tuer à lui tout seul les animaux de laboratoires dans des délais rapides. Cette association correspond à des cas cliniquement constants dans leur symptomatologie et que l'auteur classe dans les diphtéries infectieuses sous l'étiquette *diphtérie streptococcique*.

Martin, étudiant au point de vue clinique et bactériologique deux cents cas de diphtéries, aboutit aux mêmes conclusions : le pronostic des angines diphtériques à streptocoque est très grave, huit cas sur dix ont été mortels ; cette gravité ne dépend pas de la virulence de l'un ou de l'autre microbe, mais plutôt de leur union : dans deux cas, l'expérimentation a montré que l'inoculation des deux éléments tuait le cobaye plus rapidement que le bacille diphtérique seul.

Enfin, Sevestre et Martin proposèrent la distinction définitive de ces deux cas de diphtéries malignes dans lesquels on trouve le streptocoque en leur donnant le nom de *strepto-diphtérie*.

Entre temps, plusieurs travaux sont venus apporter de nouvelles lumières sur l'association du streptocoque au bacille de Löffler surtout au point de vie expérimental .

Dès 1892, von Schreider montre que la culture des deux microbes dans un même bouillon aboutit à la formation dans ce milieu de produits de sécrétion précipitables par l'alcool beaucoup plus toxiques que ceux obtenus avec la culture du bacille diphtérique seul.

Gibier, cherchant le moyen d'obtenir des toxines diphtériques très actives en vue de la fabrication des sérums antidiphtériques, propose la culture du bacille de Löffler avec un streptocoque comme susceptible d'augmenter le pouvoir toxique du bacille diphtérique.

Bernheim et Hilbert, outre cette exaltation de virulence, crurent reconnaître l'influence favorable du streptocoque sur la végétabilité même du bacille diphtérique.

La diffusibilité du bacille de Löffler dans l'organisme a été l'objet de diverses études. On a voulu la faire dépendre le plus souvent de la présence du streptocoque. Nous verrons plus loin les divers travaux et les conclusions qu'on peut tirer de leur étude d'ensemble.

De cette énumération, il semble se dégager une opinion précise sur l'association envisagée : celle de l'action exaltatrice du streptocoque sur le bacille diphtérique. Elle est basée sur des observations cliniques et bactériologiques et sur des faits expérimentaux.

Pourtant, au nom de cette clinique, Marfan a cru devoir lui apporter des objections.

Dans ses leçons *cliniques sur la diphtérie*, il s'élève contre le terme de strepto-diphtérie. A son avis, et en restant sur le terrain purement clinique, la gravité des cas de diphtéries malignes à streptocoques est due à l'hyperintoxication de l'organisme par l'infection diphtérique; le streptocoque, trouvant un organisme sans défense du fait de cette hyperintoxication, vient secondairement ajouter au tableau clinique de la diphtérie des phénomènes de streptococcie. Ainsi le streptocoque même virulent et lorsqu'il est l'agent d'une septicémie grave, n'est que le témoin de l'hyperintoxication d'origine diphtérique.

D'autres cliniciens ont adopté cette manière d'envisager la présence du streptocoque au cours d'une diphtérie et parmi eux nous citerons Richardière, pour qui la gravité de diphtérie n'a jamais paru augmentée du fait des associations microbiennes constatées bactériologiquement.

Nous sommes donc en présence de deux théories divergentes :

Celle de Barbier, Sevestre et Martin, qui voient dans la présence du streptocoque au cours d'une an-

gine diphtérique un facteur important augmentant la virulence du bacille diphtérique, et celle de Marfan qui, se plaçant sur le terrain clinique, n'accepte pas la strepto-diphtérie comme une entité morbide et considère cette présence comme un épiphénomène de l'évolution maligne de l'infection diphtérique. Il s'agit donc, d'après cet auteur, d'une streptococcie secondaire à une diphtérie.

CHAPITRE III

Etude expérimentale de l'Association du Streptocoque au Bacille diphtérique.

Il résulte du chapitre précédent que l'étude de l'association streptodiphtérique a fait l'objet de nombreux travaux et, qu'en définitive, ils aboutissent à des théories totalement opposées.

La conception de Marfan toute entière, basée sur l'observation clinique, ne peut être contrôlée sur l'organisme humain ; la conscience la plus élémentaire nous empêchant de créer une association microbienne de ce genre dans la gorge d'un enfant, à seule fin de suivre la nouvelle évolution de la maladie.

Par contre, l'étude expérimentale est beaucoup plus à notre portée, le laboratoire nous offrant un sujet d'expériences particulièrement réceptif pour le bacille diphtérique ou ses toxines : le cobaye. Cet animal offre, en outre, l'avantage d'être naturellement peu sensible à l'action du streptocoque.

Nous avons donc choisi la méthode expérimentale en nous proposant de répondre à la question suivante : le streptocoque est-il capable d'aggraver l'infection due au bacille de Löffler ou à ses toxines.

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, plusieurs expériences ont été faites (Roux et Yersin, Barbier). Il nous a semblé logique de commencer ce travail par l'étude des expériences de ces maîtres en les renouvelant ou, plus exactement, en les reprenant, avec les mêmes directives générales, mais en leur apportant quelques modifications de détail. Puis, sur les directives de MM. Gaté et Papacostas et avec leur collaboration, nous avons adapté à l'étude de l'association du streptocoque au bacille diphtérique le plan d'expériences déjà suivi par eux dans leurs récentes recherches sur les associations microbiennes. Le plan de notre travail étant ainsi bien établi, il ne nous reste qu'à exposer le développement de nos expériences avec le protocole que nous avons suivi et les résultats que nous avons obtenus.

I — *Action de la Symbiose "in vivo"*

Roux et Yersin, puis Barbier, frappés de la malignité de certaines diphtéries où le bacille de Löffler se présentait à l'examen direct et en cultures associé à un streptocoque, firent les expériences suivantes :

Isolement et cultures des deux microbes provenant d'une angine.

Puis, inoculation à un premier cobaye du bacille diphtérique ainsi isolé et à un second du mélange des deux cultures. Le résultat obtenu fut la mort plus rapide du cobaye inoculé avec le mélange, donc exaltation de la virulence du bacille de Löffler.

D'autres expériences très intéressantes de Barbier faites sur les muqueuses vaginales des cobayes aboutissent aux résultats suivants : le streptocoque a tout d'abord une action préparante pour l'infection diphtérique de la muqueuse ; de plus, cette infection prend un caractère plus grave : vaginite hémorragique, vulvite et parfois mort de l'animal ; et cette gravité se retrouve même si l'infection diphtérique est tardive par rapport à l'infection streptococcique.

Pensant qu'il était préférable d'étudier ce phénomène d'exaltation avec des éléments n'ayant pas eu précédemment le même habitat, nous avons choisi parmi les souches des services des diagnostics et des sérums de l'Institut, un streptocoque virulent, provenant d'un pus, et un bacille diphtérique peu virulent ne donnant que des lésions locales (escharre au point d'inoculation). La virulence du streptocoque a été étudiée sur le lapin, animal de choix ; quant à son action sur le cobaye, elle était nulle. Dans ces conditions, nous nous sommes considérés comme bien placés pour observer l'exaltation du bacille de Löffler. Voici le protocole de nos expériences :

Expériences : Culture du bacille diphtérique sur sérum coagulé.

Culture du streptocoque sur gélose-ascite.

Mélange à parties égales d'une émulsion du streptocoque et d'une émulsion du bacille diphtérique.

Inoculation à 4 cobayes d'un centimètre cube de ce mélange. En même temps, inoculation à 2 cobayes témoins d'un centimètre cube de l'émulsion du même bacille diphtérique seul. Après huit jours d'observations, les 6 cobayes ainsi inoculés présentaient tous la même lésion locale, sans aucune modification marquée de leur état général. Après 15 jours, les 6 cobayes étaient en parfait état et les escharres produites en bonne voie de cicatrisation.

Devant ces résultats, nous sommes en droit de conclure qu'*in vivo* l'association extemporanée d'un streptocoque même virulent avec un bacille diphtérique n'exalte pas la virulence de ce dernier.

Est-ce à dire que, malgré les apparences, ces résultats soient en contraction formelle avec ceux de Roux et Yersin et Barbier ? Comme nous le faisons remarquer plus haut, ces auteurs utilisent des microorganismes isolés de la gorge d'un même malade, tandis que nous partons de microbes à action expérimentale bien définie et de provenances tout à fait variées. Peut-être est-ce dans cette cohabitation antérieure des deux éléments qu'il faut rechercher cette virulence ? Nous verrons plus tard que nos dernières expériences tendent à nous faire admettre cette opinion.

D'ailleurs nos résultats sont à rapprocher de ceux de Roux et Yersin. Ils reconnaissent en effet que le streptocoque doit être d'une virulence extrême pour obtenir l'exaltation de virulence du bacille diphtérique. Barbier, lui-même, reconnaît que son streptoco-

que était d'une virulence telle qu'il tuait le cobaye à lui tout seul plus rapidement que le bacille diphtérique isolé. Dans ces conditions, comment faire la part exacte de ce qui revient au bacille de Löffler ?

II. — *Action de la Symbiose préalable* “*in vitro*”.

Lorsque le streptocoque et le bacille de Löffler sont cultivés ensemble dans un même milieu, ils peuvent avoir une influence l'un sur l'autre, influence qui se traduira par des différences de végétabilité ou de sécrétion de produits toxiques.

Von Schreider, dès 1892, cultive ensemble les deux microbes. Il filtre la culture et traite le filtrat par l'alcool ; le précipité ainsi obtenu amène la mort des animaux dans un délai beaucoup plus court que le précipité obtenu avec une culture simple du même diphtérique. Il en conclut à l'exaltation du pouvoir toxique des produits diffusibles sécrétés par le bacille de Löffler.

Plus tard, Gibier propose, comme moyen pratique d'obtenir des toxines diphtériques plus actives, la culture du bacille diphtérique avec un streptocoque virulent.

Enfin, Bernheim et Hilbert constatent qu'*in vitro* la culture en symbyose des deux espèces favorise la végétabilité du Löffler et augmente son pouvoir toxigène.

Expériences : Nous avons essayé de reprendre les expériences de ces auteurs mais, désireux de nous placer dans des conditions à notre avis plus proches de la réalité, nous avons employé un streptocoque non virulent, sans action sur le cobaye et le lapin. En effet, dans la nature, le bacille diphtérique peut fort bien se rencontrer avec un streptocoque non virulent, hôte banal de la cavité buccale par exemple et il est important de savoir quel sera le résultat de cette symbyose. Le bacille diphtérique que nous utilisons est un bacille virulent ; sa toxine tue le cobaye en trente heures à la dilution de 1/50.

Nous avons donc cultivé ensemble ces deux éléments dans un ballon contenant du bouillon-levure et, parallèlement, le même bacille diphtérique dans un ballon identique contenant la même quantité de bouillon. Au bout de quatre, six et dix jours, l'examen des voiles représentant les cultures du bacille de Löffler dans les deux ballons ne montrait aucune différence entre les deux. La végétabilité du Löffler ne semble donc pas avoir été influencée par le streptocoque non virulent.

Après dix jours de cette culture simultanée, nous avons filtré sur bougie porcelaine les deux cultures. Nous obtenons deux filtrats : celui de la culture mixte contient les produits de sécrétion des deux microbes, alors que l'autre ne renferme que la toxine diphtérique pure. Nous avons fait avec ces filtrats des dilutions variables et avons procédé à leur inoculation aux cobayes. Ces animaux étaient de même race, de poids sensiblement égaux. Les injections ont

toutes été pratiquées sous la peau de la cuisse. Nous donnons, dans les tableaux ci-dessous, ces différentes inoculations avec les résultats obtenus :

1° Filtrat de la culture mixte :

2 cobayes reçoivent 1 ^{cc} du filtrat dilué au	1/50 mort 30 h. après
—	1/100 mort 35 h. après
—	1/150 mort 4 j. après
—	1/200 mort 8 j. après

2° Filtrat de la culture pure de bacille diphtérique :

2 cobayes reçoivent 1 ^{cc} du filtrat dilué au	1/50 mort 30 h. après
—	1/75 mort 75 h. après
—	1/100 survie

L'étude comparée de ces deux tableaux montre que le filtrat de la culture mixte est beaucoup plus actif que celui de la culture pure de bacille diphtérique. Le streptocoque, quoique non virulent, cultivé pendant quelque temps avec un bacille de Löffler peut donc augmenter le pouvoir toxique des sécrétions de ce bacille. Or la toxine est un des facteurs les plus importantes dans l'infection diphtérique.

Nous nous croyons donc autorisés à conclure *qu'in vitro* l'association prolongée des deux microbes n'influe pas sur la végétabilité du bacille diphtérique mais peut exalter son pouvoir toxigène.

III. — *Action de la Symbiose sur la diffusibilité du Bacille de Löffler.*

Le bacille diphtérique colonise au niveau du pharynx en donnant lieu à l'angine spécifique ; mais ses toxines diffusent dans tout l'organisme et vont produire des complications redoutables telles que paralysies ou myocardite. Cependant, il est reconnu que le bacille diphtérique peut lui-même passer dans le sang et se localiser sur d'autres organes. Ces cas sont rares, Roedelius, recherchant la bactérihémie diphtérique, ne l'a rencontrée que trois fois sur 196 cas d'infection diphtérique.

Par quel mécanisme peut-on expliquer cette diffusibilité ? Quelques auteurs ont cru voir un rôle important joué par les associations microbiennes dans le passage du bacille dans le sang. Métin, entre autres, constate que chez l'animal, le bacille de Löffler pulule dans l'organisme dans les autopsies tardives, mais aussi chez le vivant lorsque le streptocoque ou le staphylocoque lui sont associés. Cuoghi Constantini, quelque temps après, vint confirmer ces travaux.

Barbier et Tollemer, se plaçant sur le terrain purement clinique, pensent trouver un rapport assez constant entre la diffusion du bacille diphtérique chez le malade et la présence d'un streptocoque virulent dans la gorge. Braun et Thierry, en 1899, citent des cas de septicémies diphtériques dans les formes associées et surtout dans la strepto-diphtérie.

Expériences : Nos recherches dans ce sens n'ont pas été aussi affirmatives. Elles ont porté sur quatre souches de bacilles diphtériques virulents tuant le cobaye en 30 à 60 heures et une souche de bacille hypervirulent (il 'agissait du bacille américain, dont l'injection d'un demi-centimètre cube d'émulsion amène la mort du cobaye en moins de 20 heures).

Ces bacilles diphtériques ont été mis en présence de différents streptocoques : trois étaient virulents et les deux autres avaient été reconnus comme avirulents après essai sur le lapin. Ces différents microbes provenaient soit de pus d'ostéomyélite, soit d'érysipèle ; les avirulents provenant de vieilles souches conservées dans le laboratoire. Nous avons réalisé ainsi des symbioses variées : streptocoques virulents et diphtériques virulents ou hypervirulents, streptocoques avirulents et bacilles virulents, etc.

Nous avons, de cette façon, inoculé 25 cobayes à la dose d'un centimètre cube d'un mélange à parties égales de cultures d'un streptocoque et d'un bacille diphtérique. Dès la mort du cobaye, nous avons pratiqué l'autopsie et, sous le couvert d'une rigoureuse asepsie, fait la culture du sang prélevé par ponction du cœur. Or, ces cultures ont toujours été négatives, sauf une fois, où nous avons obtenu le streptocoque : jamais nous n'avons pu constater la présence du bacille diphtérique dans le sang. Nous pensons donc que le streptocoque ne contribue en aucune façon à la diffusibilité du bacille de Löffler.

A l'appui de cette opinion, nous avons tous les cas de pullulation du bacille connu dans lesquels le ba-

cille de Löffler seul était en jeu. Dès 1897, Tollemer, puis Richardière et Ullmann, avaient constaté, avec Barbier, la présence du bacille diphtérique dans les centres nerveux. Cocurat, Zachiri et Poty en apportent d'autres exemples. La dernière observation connue est due à MM. Bouchut et P. Durand, dans laquelle la diphtérie était pure et cependant les examens anatomo-pathologique et bactériologique des viscères révélèrent la présence de nombreux îlots, constitués par des bacilles diphtériques dans les centres nerveux ; et, pour expliquer ce phénomène, ces auteurs émettent l'hypothèse d'une émigration du bacille le long des voies nerveuses comme certains virus sont capables de le faire. La diffusibilité post-mortem ou post-agonique des microbes pathogènes est, à l'heure actuelle, un phénomène bien connu et peut déjà expliquer certains cas de septicémies diphtériques tardives.

Mais nous croyons pouvoir mieux expliquer la septicémie diphtérique en invoquant une mauvaise adaptation de la défense de l'organisme infecté.

Babès, dans ses études sur la diphtérie expérimentale du lapin et du pigeon, a montré que l'organisme lui-même joue un rôle important dans cette diffusibilité : il n'a jamais pu la trouver chez le lapin, alors que chez le pigeon, elle est toujours constante et précoce. Ainsi, chez le lapin, l'infection proprement dite est localisée par les défenses naturelles de son organisme, les toxines seules peuvent les surmonter. Chez l'oiseau, cette défense naturelle semble faire défaut et l'infection diphtérique devient rapidement une septicémie spécifique.

L'organisme humain est doté de nombreux moyens de défense qui lui permettent de lutter contre les infections exogènes. Cette organisation de défense peut être diminuée par toutes les grandes causes générales de déficience organique : hérédité syphilitiques, tuberculeuses ou alcooliques, rachitisme, intoxications ou infections chroniques. Alors le bacille de Lôffler ne trouvera aucune barrière pour arrêter sa prolifération, il pénétrera dans les couches plus profondes des muqueuses et s'attaquant à un vaisseau sanguin ou lymphatique, il pourra passer dans la circulation.

Mais, en dehors de ces causes d'ordre général, cette déficience de l'organisme peut être simplement la conséquence de son hyperintoxication, soit par la toxine diphtérique seule dans les diphtéries pures, soit par l'action propre de l'agent microbien associé dans les diphtéries infectieuses. Ainsi, nous admettons que les associations microbiennes peuvent être une des causes des septicémies diphtériques, mais non la principale, puisque toute une série d'états organiques que nous venons d'invoquer aboutissent au même résultat. Cette opinion nous paraît d'autant plus rationnelle que son application, en pratique, correspond à la théorie. En effet, si cette opinion est exacte, lorsqu'il y a septicémie au cours d'une diphtérie infectieuse, on doit s'attendre à voir passer dans le sang indifféremment l'un ou l'autre des microbes en présence. Or, si nous nous reportons aux travaux de Barbier, Sevestre, Deguy et Legros, nous voyons que, dans les diphtéries malignes, les hémocultures donnent très fréquemment un agent pathogène : streptocoque, staphylocoque, di-

plococcus hémophilus... mais très rarement le bacille diphtérique ; les travaux expérimentaux de ces auteurs ont d'ailleurs donné des résultats analogues. Le bacille diphtérique est en somme un microorganisme qui ne se diffuse dans l'organisme que très difficilement et sous des influences variées. D'ailleurs, les travaux de MM. Gaté et Papacostas sur l'association du Pneumobacille et du bacille diphtérique mettent bien en évidence le rôle de la déficience de l'organisme dans les intoxications aiguës. Ils inoculent au cobaye un mélange de pneumobacille avirulent et de bacille diphtérique virulent ; sous l'action de l'intoxication brutale par ce dernier, le cobaye ne peut réagir et, dès la septième heure, le pneumobacille passe dans le sang il est pourtant resté avirulent, ainsi que le témoignent les inoculations ultérieures. Cette septicémie pneumobacillaire n'a été que le témoin de cette déficience invoquée plus haut et consécutive à l'action du bacille diphtérique.

De nos expériences, de la discussion des travaux déjà connus, nous nous croyons donc autorisé à dire que la diffusibilité du bacille de Löffler dans l'organisme est soit un fait banal post-agonique ou post-mortem, soit un témoin rare de la déficience d'un organisme hyperintoxiqué, et qu'on ne peut la placer sous la dépendance étroite d'une association microbienne, du streptocoque en particulier.

IV. — *Recherches sur le mécanisme
de l'exaltation du Bacille diphtérique
par le Streptocoque.*

La culture simultanée étant capable d'aggraver la virulence du bacille diphtérique, il était nécessaire de rechercher la cause réelle de cette exaltation. S'agit-il d'une action propre, due à la présence effective du streptocoque ? Cela est peu probable puisque l'injection simultanée des deux microbes est inefficace, que le streptocoque soit virulent ou non. Nous avons vu, par contre, dans l'étude des associations antagonistes et synergiques, que l'action d'un microbe sur un autre était souvent due aux produits solubles qu'il secrète dans le milieu de la culture ou dans l'organisme. Nous nous sommes donc inspiré de ce fait et cultivant un bacille de Löffler dans un milieu contenant les produits de sécrétion du streptocoque, nous avons observé les variations de la virulence du premier.

Expériences : Voici l'exposé de la technique de nos expériences :

Nous avons ensemencé un streptocoque non virulent en bouillon-levure et l'avons conservé pendant 20 jours à l'étuve à 37°. Ce streptocoque, sans action sur les animaux de laboratoire, provenait d'une souche de laboratoire conservée depuis très longtemps et ayant perdu toute virulence.

Après 20 jours, nous avons filtré la culture sur bougie porcelaine au kitasato. Le filtrat obtenu contient donc les seuls produits de sécrétion du streptocoque et l'examen chimique montre qu'il est devenu plus alcalin que le bouillon-levure primitif.

Puis ce filtrat nous sert à cultiver un bacille diphtérique virulent. Parallèlement à cette culture, nous ensemençons le même bacille diphtérique dans les mêmes conditions d'expérimentation, c'est-à-dire même forme du ballon, même surface d'aération du milieu et même volume de bouillon-levure. L'observation de ces cultures nous a montré que la végétabilité du bacille diphtérique ne paraît pas avoir été influencée par la culture en bouillon streptococcique, car les voiles formés par le bacille diphtérique étaient aussi abondants dans les deux ballons.

Après huit jour de séjour à l'étuve, nous filtrons les deux cultures. Nous obtenons ainsi deux sortes de filtrats.

L'un contient un mélange des produits de sécrétions du streptocoque et du bacille diphtérique, l'autre contient la toxine diphtérique pure et nous sert ainsi de témoin de la virulence réelle du bacille de Löffler.

Les dilutions de ces filtrats dans des proportions convenables et leur inoculation sous la peau à des cobayes de même race et de poids égaux nous permettront de mettre en évidence les variations de leur toxicité.

Les inoculations suivantes ont été faites :

I. Avec le filtrat de la culture mixte :

2	cobayes reçoivent 1 ^{cc} d'une dilution au 1/50	mort en 30 heures
	—	1/100 mort en 60 heures
1	—	1/150 mort en 4 jours
	—	1/200 mort en 8 jours
	—	1/300 survie

II Avec le filtrat de la culture de Löffler :

1 cobaye reçoit 1 ^{cc} de dilution à 1/50	mort en 30 heures
—	1/75 survie
—	1/100 survie

Le filtrat I est plus actif puisqu'il amène encore la mort du cobaye à la dose de 1/200, alors que le filtrat II est inactif à 1/75. Il semble donc que les produits de sécrétion du streptocoque, sans augmenter la végétabilité du bacille de Löffler, exaltent son pouvoir toxigène *in vitro* et de ce fait augmente ultérieurement son pouvoir toxique *in vivo*.

Cette constatation nous permet de donner une explication à l'opposition de nos premiers résultats avec ceux de Roux, Yersin et Barbier, dans l'injection d'un mélange extemporarié des deux microbes.

En dehors de la virulence extrême du streptocoque, nous avons invoqué une cohabitation antérieure rendant le bacille diphtérique beaucoup plus sensible à l'action exaltatrice du streptocoque, cohabitation faisant défaut dans nos premières expériences. Or, nous avons réalisé une première fois *in vitro* cette cohabitation par la culture mixte pendant vingt jours et, dans ces conditions, nous obtenons l'exaltation annoncée.

Nos dernières expériences de culture du bacille diphtérique en bouillon streptococcique la réalisent une seconde fois et nous donnent encore les mêmes résultats positifs. Nous nous croyons donc en droit de conclure à la grande valeur de cette cohabitation antérieure, et, en même temps qu'elle nous permet de donner une explication plus rationnelle de nos résultats.

négatifs du début, elle met en évidence l'inefficacité du streptocoque considéré en dehors de ses produits de sécrétion.

Si nous tenons compte du fait que le cobaye est peu réceptif pour le streptocoque même virulent, on conçoit aisément que ce microorganisme ne trouve plus dans ce terrain réfractaire les conditions propices à la sécrétion de ses produits diffusibles. Son activité est donc considérablement diminuée. C'est ce phénomène que nous réalisons dans l'injection d'un mélange extemporané de streptocoque et de bacille diphtérique. Le streptocoque inhibé par l'organisme du cobaye n'a pas la possibilité de sécréter ses toxines ; le bacille diphtérique ne se trouve donc en présence que du streptocoque seul et, dans ces conditions, il ne subit aucune influence.

Ce sont donc bien les seuls produits diffusibles de sécrétion du streptocoque qui sont les agents d'exaltation du bacille diphtérique et nous insistons sur ce fait que la virulence propre du streptocoque n'entre pas en compte dans ce phénomène. En effet, cette constatation a, à notre avis, une très grosse importance au point de vue clinique.

Nous devons à Barbier d'avoir, le premier, individualisé les formes graves de la diphtérie dues aux associations microbiennes et surtout au streptocoque. Les études de Sevestre, Martin, Méry sont venues apporter de nouvelles lumières sur ce sujet et, contrairement à l'opinion de Marfan, qui rapporte la gravité des diphtéries malignes aux seules toxines diphtériques, ont permis de considérer trois formes de la streptodiphtérie.

1° *La streptodiphthérie localisée* : que l'association des deux microbes soit primitive ou secondaire, elle se caractérise par l'élévation brusque de la température, la dysphagie devient intense. Les fausses membranes qui recouvrent la cavité pharyngienne sont épaisses, fétides, envahissantes et s'étendent vers les régions voisines. Les fosses nasales sont très vite atteintes ; il en résulte un jetage abondant, fétide et séro-sanguinolent. Les ganglions cervicaux tuméfiés avec péri-adénite intense donnent l'aspect classique du cou proconsulaire. Mais, dans cette forme, les symptômes généraux, à part la température, ne sont pas plus marqués ; en somme, tout est localisé au pharynx : il s'agit d'une angine streptodiphthérique. Malheureusement, cette forme est rare et on a le plus souvent affaire aux formes suivantes.

2° *La streptodiphthérie infectieuse aiguë* dans laquelle nous retrouvons tous les signes locaux précédents, mais immédiatement des signes généraux très marqués témoignant d'une intoxication massive et profonde de l'organisme : le pouls devient irrégulier, filant ; le facies est plombé, la pâleur extrême ; les urines sont rares, très albumineuses ; enfin des hémorragies diverses et des suppurations viennent s'ajouter à cette symptomatologie angoissante. L'évolution fatale est rapide et la mort survient en deux ou trois jours, quelquefois moins.

3° Parfois l'évolution est moins rapide, mais l'infection n'en est pas moins sévère. Les guérisons sont peu nombreuses, difficiles, souvent entravées par des infections intercurrentes facilement déclanchables

dans un organisme hyperintoxiqué et laissent généralement des séquelles de l'intoxication diphtérique: c'est la *streptodiphtérie infectieuse à évolution lente*.

En somme, ces formes graves, classiques, survenant d'emblée ou au cours d'une angine diphtérique, sont d'un diagnostic facile par le seul examen clinique qui montre qu'aux accidents toxiques dus à l'infection diphtérique s'ajoutent les accidents infectieux dus au streptocoque très virulent. Il y a intoxication diphtérique grave avec streptococcie concomitante plus ou moins intense pouvant aller jusqu'à la streptococcémie. L'examen bactériologique n'est, dans ces conditions, qu'une confirmation.

Mais nous croyons que l'association du streptocoque au bacille de Lôffler ne donne pas forcément ce tableau.

On sait combien le streptocoque est un hôte fréquent de la cavité buccale et de nombreuses recherches ont établi que ce saprophyte était tantôt virulent, tantôt avirulent. Le bacille diphtérique peut donc être souvent en présence d'une streptocoque saprophyte. Or, nos expériences ont établi que le streptocoque même non virulent peut exalter la virulence du bacille de Lôffler. Pourquoi ces deux microbes vivant côte à côte seraient-ils indifférents vis-à-vis l'un de l'autre, alors qu'*in vitro* et *in vivo*, dans les conditions où nous avons expérimenté, ils ont une action synergique manifeste ?

Si le streptocoque n'est pas virulent, il n'intervient pas directement dans l'angine diphtérique. Son action reste sournoise, rien n'est changé dans le tableau cli-

nique, mais elle se traduira par une exaltation du pouvoir toxigène du bacille de Löffler. Il en résultera non pas une angine plus grave, mais une diffusion plus considérable de toxines plus actives ; ainsi les accidents habituels imputables à la toxine diphtérique, tels que paralysie ou myocardite, seront plus précoces et plus intenses. C'est ainsi qu'à notre sens une nouvelle forme clinique de la streptodiphtérie doit être envisagée. Il s'agit d'une *forme toxique pure*, mais à évolution plus rapide que d'habitude, dont le diagnostic clinique est, nous le reconnaissons, impossible ; elle ne sera décelable que par l'examen bactériologique pratiqué dans les conditions habituelles. Dans ces conditions, l'importance du diagnostic bactériologique précoce devient encore plus apparente, et cette recherche doit porter également sur les associations microbiennes possibles ; la découverte d'un streptocoque quelconque, associé à un bacille de Löffler équivaldra à une sérothérapie antidiphtérique intense à dose plus massive que dans les angines diphtériques ordinaires. On évitera ainsi l'imprégnation précoce de l'organisme par les toxines diphtériques, rendues plus actives du fait de l'association et qu'une sérothérapie ordinaire aurait été incapable de neutraliser.

Si le streptocoque est plus virulent, le même mécanisme intervient. En tout cas, l'influence de l'association reste minime sur l'angine.

Bien plus, en faisant des réserves sur cette conception, qui ne repose que sur une hypothèse, on peut supposer que, dans la streptodiphtérie, du fait de

l'hyperintoxication due aux toxines diphtériques rendues plus actives, le streptocoque est peut-être susceptible de trouver un terrain propice au développement d'une streptococcie. Il pourrait en résulter, dans ces conditions, une *streptodiphtérie infectieuse* secondaire à une *streptodiphtérie* toxique antérieure. A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons citer les récentes recherches de Ladendorff, qui admet, d'après ses expériences, que la synergie entre le streptocoque et le bacille de Löffler est bilatérale, et que le bacille de Löffler exalté dans son pouvoir toxigène par le streptocoque peut à son tour accroître la virulence de ce dernier ; d'où pratiquement la possibilité pour les porteurs de Löffler de faire des streptococcies et la susceptibilité vis-à-vis du bacille diphtérique des individus dont le pharynx héberge le streptocoque.

CONCLUSIONS

D'après nos expériences, poursuivies avec MM. Gaté et Papacostas, nous sommes autorisés à apporter les conclusions suivantes :

I. — Dans les inoculations d'un mélange extemporané de streptocoque et de bacille de Löffler, le premier n'exalte pas la virulence du second, auquel il est expérimentalement associé.

II. — L'association du streptocoque au bacille diphtérique n'augmente pas la fréquence de la diffusibilité du bacille de Löffler dans l'organisme.

III. — Par contre, la culture, dans le même milieu, du bacille de Löffler et du streptocoque aboutit à la production de toxines diphtériques manifestement plus actives que celles obtenues par culture du même bacille diphtérique seul.

IV. — La culture du bacille de Löffler dans un filtrat d'une culture de streptocoque même avirulent donne des toxines également plus actives que celles du même bacille de Löffler cultivé isolément.

V. — On trouve dans ces diérentes expériences une notion très nette du mécanisme intime de l'action synergique du streptocoque sur le bacille de Löffler dans la streptodiphthérie :

Le streptocoque, inactif par lui-même sur la virulence du Löffler, exalte celle-ci par ses produits de sécrétion.

VI. — Ces faits expérimentaux viennent à l'appui des observations cliniques et montrent que le streptocoque n'est pas un simple témoin des diphtéries malignes dans lesquelles on le rencontre, mais qu'il a sa part de responsabilité dans la gravité du tableau clinique, soit par sa virulence propre, soit — d'après nos expériences — par l'exaltation du pouvoir toxigène du bacille diphtérique.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :

P. COURMONT

LE DOYEN,

Jean LEPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Novembre 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

I. — A propos des Associations microbiennes en général.

- ACHARD. — Les diphtéries associées. (*Bulletin Médical*, 1921).
Clinique de l'hôpital Beaujon. Paris, 1923.
- ATLASOFF. — La fièvre typhoïde expérimentale. De la symbiose du Bacille typhique avec d'autres microbes, (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 701.)
- BABÈS. — *Les Bactéries*. L'édition.
- BARRIEU. — Contribution à l'étude du rôle des associations microbiennes. *Thèse* de Paris, 1919-1920.
- BESSON. — Contribution à l'étude du vibron septique : étiologie. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 179.)
- BERTHELOT. — Sur l'action pathogène de l'association microbienne : proteus vulgaris et bacillus aminopheles intestinalis. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 19 mai 1913, et *Thèse* de Paris, 1913.)
- BIENSTOK. — Anaérobie et symbyose. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1903.)
- BITTER. — Report of the commission sent at Bombay by the Egyptian Government to study plague. Caire, 1887.
- BLAGOVESTCHENSKY. — Sur l'antagonisme entre les bacilles du Charbon et ceux du pus bleu. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, p. 689.)
- BOUCHARD. — Action du bacille du pus bleu sur le bacille du Charbon. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1888.)

- BUCHNER. — Sur l'infection charbonneuse et la flore aseptique. (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 1890.)
- CANTANI. — *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1900, p. 743.
- CHARRIN. — *La maladie Pyocyannique*. Paris, 1899, p. 118.
- CRITHARI. — Etude sur la symbyose du bacille bulgare et du bacille butyrique. (*Société de biologie*, 1908, p. 818.)
- COURMONT (P.). — Rôle des associations microbiennes dans les pleurésies putrides. *Quatrième Congrès de Médecine interne*, Montpellier, 1898.
- DOLÉRIS et BOURGES. — Recherches sur l'association des Streptocoque pyogène et du Proteus vulgaris. *Société de Biologie*, 1892, p. 877.
- EMMERICH. — La guérison du charbon. (*Archiv. fur. Hygiene*, 1887.)
- FAVREUIL et FORTINEAU. — Traitement de quelques infections aiguës par un vaccin pyocyamique. *Société de Biologie*, 1922.
- FELTZ. — De l'exaltation de la virulence du bacille du charbon et du staphylocoque par le B. Coli. *Société de Biologie*, 1894, p. 814.
- FINK. — De l'influence d'un *Cladothrix* sur le bacille diphtérique. *Journal de Physiologie*, 1902, p. 515.
- FORTINEAU. — Traitement du Charbon par la pyocyanase. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1910, et *Premier Congrès international de Pathologie comparée*, 1914.
- FREUNENREICH. — Sur l'action du bacille pyocyannique sur la bactériémie charbonneuse. *Annales de Micrographie*, 1889.
- GABRITSCHESKY. — Antagonisme entre le vibron cholérique et le colibacille. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1893.
- GALTIER. — Influence de certaines causes sur la réceptivité des maladies. Les associations bactériennes. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1893.
- GARRÉ. — Sur les antagonismes entre les Bactéries. *Correspondanz Blatt fur Schweizer Aertzte*, 1887.

- GOY. — Action de filtrat de *Mucor* sur le développement des cultures microbiennes. *Société de Biologie*, 1922, p. 1007.
- GUIGNARD et CHARRIN. — Action du bacille pyocyanique sur la bactériémie charbonneuse. *C. R. de l'Académie des Sciences*, avril 1889.
- HÉRICOURT. — *Revue Médical*, 1888.
- HUTINEL. — *Bulletin Médical*, 1910.
- *Pédiatrie Patrique*, 1910.
- HOBBS. — Treizième Congrès international des Sciences Médicales, Paris, 1900.
- KITASATO. — *Zeitschrift f. Hygiene*, 1889, p. 1.
- KETHOWSKY. — *Zeitschrift f. Hygiene*, 1895,
- KOLLE et HECHT. — *La Bactériologie expérimentale*, 2^e édit. 1918.
- KOLLE und WASSERMANN. — *Handbuch der Pathogenen Microorganismen*, 1902-1911.
- KROGIUS et WALGREN. — Contribution à l'étude de l'antagonisme du colibacille et des autres bactéries de l'urine. *Hospitalstidende*, 12 et 19 juillet 1899.
- *Annales des maladies des organes génito-urinaires*. 1900.
- LOGIE (W.-J.). — On the inhibition of the cholared reaction by certain nitrite destroying organisms and.. *Journal of Hygiene*. Cambridge, 1913, p. 162-167.
- MALVOZ. — Rapport sur les associations microbiennes. *Quatrième Congrès de Médecine interne*, Montpellier, 1898.
- MATZUSCHITA. — *Zeitschrift fur Hygiene*, 1902.
- METCHNIKOFF. — Recherches sur le choléra et les vibrions, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903 et 1904.
- MOSNY. — Association du pneumocoque avec le staphylocoque doré. *Société de Biologie*, 1894.
- NICOLLE et HÉBERT. — *Presse Médicale*, 1912.
- NOBÉCOURT. — Association strepto-colibacillaire chez le co-baye. *Société de Biologie*, 1899.

- PASTEUR. — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1877.
- PAVLOWSKY. — De la guérison du Charbon par les bactéries. *Virchoco's Archiv.*, 1887, p. 494.
- PAVONNE. — Sur la concurrence vitale de la fièvre typhoïde et du Bacille du Charbon. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.
- REMLINGER. — Sur un cas d'infection mixte par le bacille d'Eberth et le bacille pyocyannique. *Archives de Médecine expérimentale*, 1898.
- RICHT fils et BARBIER. — Contribution à l'étude bactériologique des infections anaérobies dans les complications bronchiques de la grippe. Importance des associations microbiennes. *Annales de Médecine*, 1919.
- ROGER. — Inoculation du Charbon symptomatique au lapin. *Société de Biologie*, 2 février et 30 mars 1889.
- Influence des produits solubles du B. Prodigiosus sur l'infection charbonneuse. *Société de Biologie*, 1895, 18 mai.
- Quelques effets des associations microbiennes. *Société de Biologie*, 1889.
- ROSENTHAL et CHAZARAIN WETZEL. — Bases scientifiques de la bactériothérapie intestinale. *Société de Biologie*, 1910.
- ROSENTHAL. — Bases scientifiques de la Bactériothérapie intestinale. *Société de Biologie*, 1910, 22 janvier, 26 février, 30 avril, 5 novembre.
- SANARELLI. — Influence de Champignons sur le développement du Bacillus ictéroïdes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897.
- SHAFFER. — *Fortschritte die Medicine*, 1896, n° 5.
- SCHOLZ. — *Zeitschrift für Hygiene*, 1898.
- SILBERSCHMIDT et SCHOCH. — Contribution à l'étude des antagonistes de la bactérie charbonneuse. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920.
- SPILLMANN et WIDAL. — Rapport au quatrième Congrès de Médecine interne, Montpellier, 1898.

- TISSIER. — Flore intestinale normale et pathologique chez les nourrissons. Paris, 1900.
- TISSIER et MARTELLI. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901.
- TRILLAT et MALLEIN. — Etude de l'action du filtrat d'une culture fraîche de *B. Proteus* sur l'évolution de la pneumococcie chez la souris. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 20 décembre 1912.
- TURRO. — *Centralblatt für Bakteriologie*, 1895.
- VAILLARD et VINCENT. — Contribution à l'étude du tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.
- VANDREMER. — Action de l'extrait filtré d'*Aspergillus Fumigatus* sur le bacille tuberculeux. *Société de Biologie*, 12 avril 1913.
- VINCENT. — Streptocoque et bacille typhique. *Société de Biologie*, 1892, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.
- VON OETTINGER. — Ueber anaërobie und Lymbyose. *Zeitschrift für Hygiene*, 1903.
- WATSON CHEYNE. — *London Medical Record*, 1887.
- WOODHEAD et CARTWRIGHT WOOD. — De l'action antidotique exercée par les liquides pyocyaniques sur le cours de la maladie charbonneuse. *C. R. de l'Académie des Sciences*.
-

II. — A propos des Associations dans la diphtérie.

- BABÈS. — La diphtérie du lapin et du pigeon. *Annales de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bucarest*.
- BARBIER. — De quelques associations microbiennes dans la diphtérie. *Archives de Médecine expérimentale*, 1891.
- Sur un diplostreptocoque associé au bacille de Lofler. *Archives de Médecine expérimentale*, 1892.
- BARBIER et TOLLEMER. — Recherches bactériologiques chez les diphtériques. Présence du bacille dans les viscères. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 oct. 1897.

- BEITZKE. — Sur les angines à bacille fusiforme. *Munchener Med. Wochenschrift*, 18 juin 1901.
- BLASI (de) et RUSSO TRAVALI. — Contribution à l'étude des associations bactériennes de la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896.
- BRAUNN et THIRRY. — Septicémie diphtérique dans les formes associées. *Gazette des Hôpitaux*, 1899.
- CUOGHI CONSTANTINI. — *Policlinico*, 1^{er} juin 1898. Recherche expérimentale sur la septicémie diphtérique.
- DEGUY et LEGROS. — Agents pathogènes des septicémies mé-tadiphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1902.
- FINK. — Influence d'un *Cladothrix* sur le bacille diphtérique. *Journal de Physiologie*, 1902.
- FAVRE, BOCCA et PAPAROSTOS. — Sur un cas de septicémie pneumobacillaire à localisation secondaire pyélo-ré-nale. *Journal de Médecine de Lyon*, 1922.
- FAVRE, GATÉ et PAPACOSTAS. — Angines à bacille de Loffer et à pneumobacilles associés. Leur bénignité clinique. *Journal de Médecine de Lyon*, 1922.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — Antagonisme biologique entre le ba-cille de Loeffler et le pneumobacille. *Société de Biolo-gie*, 7 nov. 1921.
- GATÉ, PAPACOSTAS et LEBEUF. — Fréquence relative dans les angines de l'association : Bacille de Loeffler, Pneumo-bacille. *Société de Biologie*, 1^{er} mai 1922.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — 1° Recherches expérimentales sur les antagonismes microbiens. Existe-t-il un antagonisme entre le bacille de Loeffler et le staphylocoque ?
— 2° Action du bacille de Loeffler sur le pneumobacille. *Société de Biologie*, 19 mars 1923.
- GATÉ, PAPACOSTAS et BILLA. — Recherches sur les associations microbiennes : Streptocoque et bacille diphtérique. *Société de Biologie*, 9 juillet 1923.
- GIBIER. — Procédé permettant d'obtenir une toxine diphté-rique extra-toxique. *Société de Biologie*, 1^{er} mai 1897.

- LACOSTE. — Recherches sur l'association du bacille diphtérique et du pneumobacille dans certaines angines. *Thèse de Lyon*, 1921.
- HILBERT. — *Zeitschrift fur Hygiene*, 1898.
- LEROY (Edg.). — Association de l'angine diphtérique et des fuso-spirilles. *Presse Médicale*, 19 février 1917.
- Angines ulcéro-membraneuses : bacille diphtérique et association fuso-spirillaires. *Journal des Praticiens*, 3 nov. 1919.
- LESBRE. — Destruction du bacille de Lœffler chez les porteurs sains par inoculation pharyngée de pneumobacilles. *Société de Biologie*, 1923, p. 227.
- LADENDORFF. — Ueber die Steigerung der Giftwirkung Klinisch avirulenter Diphtherie-bazillen durch die Symbiose mit Streptokokken bei Meerschweinchen. *Zeitschrift fur Infektionskrankheiten*, 1921.
- MARFAN. — Leçon clinique sur la diphtérie. Paris.
- MARTIN. — Examen clinique et bactériologique de 200 enfants au Pavillon de la diphtérie des Enfants malades. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1892.
- MÉRY. — Association microbienne de la diphtérie. *Congrès de Gynécologie de Marseille*, 1898.
- MÉTIN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.
- PAPACOSTAS et GATÉ. — A propos de l'antagonisme entre le bacille diphtérique et le pneumobacille. *Société de Biologie*, Lyon, 28 nov. 1921, p. 1038, t. II.
- PATLAUF. — Saint-Petersbourg, 1913.
- PESCH und ZSCHOCKE. — Versuche ueber Verdrängung von diphteriebakterien durch Kolibakterien in der Nase von Keimträgern. *Munchener Med. Wochenschrift*, 1922.
- ROEDELIIUS. — Rareté de la bactérihémie diphtérique. *Zeitschrift fur Hygiene*, 1913.
- ROUX et YERSIN. — Troisième mémoire sur la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890.

SEVESTRE. — Sur la généralisation du bacille diphtérique.
Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 nov. 1897.

SEVESTRE et MARTIN. — Traité des maladies de l'enfance,
tome I.

SIMONIN. — Les rapports de la symbiose fuso-spirillaire avec
les angines banales, la scarlatine, la diphtérie, le
scorbut. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1902,
p. 239.

VON SCHREIDER. — *Centralblatt für Bakteriologie*, n° 9, 1892.

STÆKLIN (H. de). — Recherches sur le rôle des bacilles fusi-
formes de Vincent dans les angines banales et spéci-
fiques. *Archives de Médecine expérimentale*, 1900, p.
269.

— Recherches sur le rôle des levures trouvées dans les
angines suspectes de diphtérie. *Archives de Médecine
expérimentale*, 1898, p. 1.

TABLE DES MATIERES

Chapitre Premier. — Les Associations microbiennes en général	9
Chapitre II. — Les Diphtéries associées. Historique de la streptodiphterie.	29
Chapitre III. — Etude expérimentale de l'association du Streptocoque au bacille diphtérique.	37
Conclusions	57
Bibliographie.	59
